

ANNÉE 1916

THESE

N°

56

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Mohamed SAKKA

Né à Sousse (Tunisie) le 27 avril 1888

RÉACTION DE HAY

(ETUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE)

Président : ROGER : Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1916

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

ASSESEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

Anatomie.	•	MM.	NICOLAS
Physiologi	•	CH. RICHEL	
Physique médicale.	•	WEISS	
Chimie organique et Chimie générale.	•	DESGREZ	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	•	BLANCHARD	
Pathologie et Thérapeutique générales.	•	ACHARD	
Pathologie médicale.	•	WIDAL	
		TEISSIER	
Pathologie chirurgicale.	•	LEJARS	
Anatomie pathologique.	•	PIERRE MARIE	
Histologie.	•	PRENANT	
Opérations et appareils.	•	AUGUSTE BROCA	
Pharmacologie et matière médicale.	•	POUCHET	
Thérapeutique.	•	N.	
Hygiène.	•	CHANTEMESSE	
Médecine légale.	•	N.	
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	•	LETULLE	
Pathologie expérimentale et comparée.	•	ROGER	
		DEBOVE	
Clinique médicale.	•	LANDOUZY	
		GILBERT	
		CHAUFFARD	
		HUTINEL	
Maladies des enfants.	•	GILBERT BALLE	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	•	GAUCHER	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	•	DEJERINE	
Clinique des maladies du système nerveux.	•	DELBET	
		QUENU	
Clinique chirurgicale.	•	N.	
		HARTMANN	
Clinique ophtalmologique.	•	DE LAPERSONNE	
Clinique des maladies des voies urinaires.	•	LEGUEU	
		BAR	
Clinique d'accouchements.	•	COUVELAIRE	
		RIBEMONT-DESSAIGNES	
Clinique gynécologique.	•	POZZI	
Clinique chirurgicale infantile.	•	KIRMISSON	
Clinique thérapeutique.	•	ALBERT ROBIN	
Hygiène clinique de la première enfance.	•	MARFAN	

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBE (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en tend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SCEURS

A MES PARENTS

A MES AMIS ET AMIES

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

MONSIEUR LE DOCTEUR ANSELME SCHWARTZ

Hôtel-Dieu, 1910-1911

MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL LABBÉ

Charité, 1911

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Hôtel-Dieu, 1912

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR RECLUS

Hôtel-Dieu, 1912-1913

MONSIEUR LE DOCTEUR OULMONT

Hôpital Beaujon, 1913-1914

MONSIEUR LE DOCTEUR LERMOYEZ

Hôpital Saint-Antoine, 1914-1915

MONSIEUR LE DOCTEUR DOLÉRIS

Hôpital Saint-Antoine, 1915

MM. LES D^{rs} PIQUAND KENDIRDJY, POUPARDIN
GUIMBELLOT, MAHU P. BONCOUR,
MOULONGUET, BLANLUET

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Professeur de Pathologie expérimentale de la Faculté
de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu

RÉACTION DE HAY

(Etude expérimentale et clinique)

INTRODUCTION

La recherche de la bile et de ses éléments dans l'urine ictérique est d'une grande importance. Elle nous permet de nous rendre compte de l'affection qui nous occupe, d'affirmer le mauvais fonctionnement de la cellule hépatique et nous met à même d'instituer un traitement approprié.

Elle est aussi d'une grande utilité pour la classification de certaines affections du foie.

C'est, en effet, l'examen de l'urine combiné à l'étude du sang qui a servi aux cliniciens à distinguer deux types d'ictères bien différents :

1° L'ictère cholurique, dans lequel les urines sont fortement chargées de pigments ;

2° L'ictère acholurique, dans lequel les urines ne contiennent pas de pigments, mais de l'urobiline.

Les réactions qui nous permettent de faire ces recherches, de savoir si l'urine contient des pigments, des sels ou de l'urobiline sont fort nombreuses. Les pigments biliaires qui se trouvent dans les urines de

presque tous les ictériques, sont mis en évidence par la réaction de Gmelin. Les procédés de Pettenkoffer et de Hay nous permettent de reconnaître la présence des sels et des acides biliaires. L'existence de l'urobiline dans l'urine nous est révélée par l'examen spectroscopique et par des procédés chimiques très longs et très compliqués.

De toutes ces réactions, la plus intéressante est, sans contredit, celle de la fleur du soufre ou réaction de Hay. Par sa simplicité, cette réaction capable de déceler de minimes choluries que les réactions de Gmelin et de Pettenkoffer ne suffiraient à mettre en évidence, mérite d'être placée, d'après certains auteurs, à côté des réactions les plus sensibles que l'on connaisse jusqu'à ce jour. Elle constitue, d'après M. Chauffard, par sa sensibilité très grande et son caractère chimiquement spécifique une bien précieuse acquisition pour la sémiologie des urines ictériques.

Cette réaction qu'on nous présente ainsi comme simple et très sensible n'est pourtant pas très employée en clinique. Beaucoup de cliniciens préfèrent rechercher la bile dans l'urine par d'autres procédés plus longs et plus compliqués. Ils considèrent les résultats obtenus avec le procédé de Hay comme variables, très discutables et souvent sans aucune valeur.

Dans des urines où la présence de la bile était certaine, révélée par d'autres procédés, ils ont souvent constaté la non-précipitation de la fleur du soufre. M. Lereboullet, qui a pratiqué cette réaction dans un

grand nombre de cas où la cholémie était indiscutable, a souvent constaté son absence. Dans d'autres cas, en dehors de tout ictère, chez des enfants atteints d'affections graves ou bénignes les plus diverses, sans que le sérum renfermât de pigments biliaires, il l'a trouvée positive. Ainsi ces auteurs, non-partisans de ce nouveau procédé de recherche de la bile dans l'urine, considèrent la réaction de Hay comme une réaction inconstante et souvent infidèle.

Le désaccord entre cliniciens persiste encore aujourd'hui. La réaction de Hay continue à être, surtout en ces derniers temps, l'objet de très vives critiques. Si cette réaction était un procédé de recherche constant et vraiment spécifique, elle devrait, à cause de sa simplicité, être appliquée par tous les cliniciens à tous les ictériques.

Sous l'inspiration de M. le professeur Roger qui a mis à notre disposition les produits nécessaires à nos expériences notamment les sels biliaires préparés par lui et que nous ne saurons trop remercier, nous avons entrepris des recherches expérimentales et cliniques sur cette réaction.

Nous avons voulu, tout d'abord, reproduire expérimentalement la réaction, essayer ensuite de déterminer sa sensibilité et de l'étudier à son point de vue clinique en la pratiquant chez tous les ictériques que nous avons pu rencontrer dans les différents services hospitaliers.

Nous donnerons donc dans ce travail, après l'historique et l'étude générale de la question, les résul-

tats de nos recherches expérimentales et cliniques concernant la réaction.]

Nous nous empressons d'ajouter que nos investigations expérimentales nous ont amené à des résultats très satisfaisants, analogues à ceux obtenus par les auteurs qui ont étudié la question avant nous. Nos recherches cliniques ne nous ont pas paru concorder avec les expériences de laboratoire. La réaction de Hay, pratiquée chez une dizaine de malades atteints d'ictère, ne s'est montrée positive que dans la moitié des cas environ.

HISTORIQUE

La découverte de Hay, professeur de médecine légale à l'Université d'Aberdeen, date de 1882. C'est en faisant ses premières recherches sur la diminution de la tension superficielle des urines ictériques qu'il remarqua le fait suivant : si l'on projette dans un verre contenant une certaine quantité d'urine un peu de fleur de soufre, on la voit nager à la surface du liquide quand ce dernier ne contient pas de bile et se précipiter au fond en présence d'acides ou de sels biliaires.

De cette découverte naquit la méthode connue aujourd'hui sous le nom de réaction à la fleur du soufre ou réaction de Hay.

Cet auteur ne crut pas alors devoir faire connaître sa découverte, et ce n'est qu'en 1886 qu'il inséra dans la physiologie de Laudois une note sur sa réaction. Nous n'avons pas pu nous procurer cette édition, mais à la page 268 § 177 de la troisième édition, nous trouvons en anglais la note suivante :

« Hay's Test. The bile acids or their soluble salt's lower the surface tension of fluids in which they are dissolved. Throw a small quantity of sulphur (subli-

med or precipitated) on the surface of the fluide containing bile acids and if the bile acids be present the sulphur will at one beging to sink and will be wholly precipitated in a few minuts. »

Nous pouvons traduire ainsi ces lignes :

« Les acides biliaires ou leurs sels solubles diminuent la tension superficielle des liquides dans lesquels ils se trouvent dissous. Laissez tomber une petite quantité de soufre (sublime ou précipité) à la surface d'un liquide contenant des acides biliaires, si ceux-ci sont présents le soufre tombera immédiatement et sera précipité en entier en quelques minutes. »

Malheureusement Hay négligea de publier ses travaux ailleurs que dans des *Usual's Journals*. Aussi ne faut-il pas être surpris de voir dans *le Traité de Physiologie* de Langlois et de Varigny, 1893, le procédé décrit parfaitement et complètement, mais le nom de l'auteur légèrement modifié et transformé en celui de Haycraft.

Cette réaction était peu connue en France. C'est M. Frenkel, professeur agrégé à l'Université de Toulouse, qui paraît avoir été l'introducteur de la méthode en France. C'est pendant son séjour en Suisse qu'il vit, en 1887, à la Clinique médicale de Zurich, le professeur Eichorst employer ce mode d'examen des urines ictériques.

A son retour en France, M. Frenkel eut beau faire les recherches bibliographiques les plus minutieuses, il lui fut impossible d'en retrouver la moindre trace

tant dans les traités de physiologie, que de pathologie ou de clinique.

Il entreprit alors avec M. Cluzet, chargé de cours, une série d'expériences destinées à confirmer ou à infirmer cette méthode, et put s'assurer de sa constance et de son extrême sensibilité.

La voie était ouverte. Dès que les travaux de MM. Frenkel et Cluzet furent connus en France, les recherches sur cette réaction devinrent plus nombreuses et plus variées. En raison de sa simplicité, elle a fourni à de nombreux cliniciens de nouveaux matériaux d'études.

MM. Beddard et Dieulafoy étudièrent la question et en donnèrent l'explication physique. Leurs expériences les amènent à considérer la chute de la fleur du soufre comme bien due à la diminution de la tension superficielle des urines ictériques.

MM. Chauffard et Gouraud s'occupèrent aussi de la méthode. Ils étudièrent non le mécanisme physique de la réaction, mais ses conditions de recherches cliniques, quelques-unes des causes d'erreurs qui peuvent intervenir, les conditions de reproduction expérimentale du phénomène et la sensibilité de la méthode.

Des travaux analogues, ayant surtout pour but la vérification clinique de la réaction, ont été entrepris par MM. Gilbert et Lereboullet, M. Meillère et M. Letienne.

En 1902, M. Picot, professeur à Toulouse, a communiqué au Congrès médical de cette ville les résul-

tats de ses recherches sur la réaction de Hay dans la pneumonie. Ayant presque toujours trouvé le résultat positif, il en conclut à la présence des sels biliaires dans l'urine et par conséquent à l'insuffisance hépatique.

Tout dernièrement, en 1913, M. Meillère, en un travail paru dans les comptes rendus de la Société de Biologie nous fait part de ses nouvelles recherches sur le procédé de Hay. Les résultats qu'il obtient confirment, nous dit-il, ceux qu'il avait déjà observés lorsqu'il avait étudié la question au moment de son apparition en France, à savoir l'inconstance de la réaction de Hay et la nécessité de remplacer le procédé de la fleur de soufre par la méthode des gouttes.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE GÉNÉRALE DE LA QUESTION

Technique. — Dans la note qu'il inséra en 1888 dans la physiologie de Laudois, le savant anglais ne nous donne pas des indications précises, des renseignements détaillés sur la façon dont sa réaction doit être faite. Il se contente de nous indiquer simplement et sommairement le phénomène qu'il a observé et le résultat auquel il est arrivé. A-t-il dans d'autres publications tracé la voie à suivre, posé les indications et établi les conditions qui nous serviront de guide lorsque nous aurons à chercher la bile dans l'urine par sa méthode ? Nous l'ignorons, n'ayant pu nous procurer aucun autre travail de l'auteur sur cette question.

C'est à MM. Frenkel et Cluzet et ensuite à M. Chautard que nous devons les premiers travaux intéressants sur cette découverte. Après avoir étudié la question avec soin, ils nous ont indiqué la technique à suivre.

Nature du récipient. — La nature du récipient dans lequel la réaction doit être faite n'a aucune

influence sur la production du phénomène d'après M. Frenkel. Que l'on fasse la réaction dans un verre à pied, dans un tube à essai ou dans un autre récipient, le résultat est toujours le même.

M. Chauffard n'est pas du même avis. Il insiste pour que l'on pratique la réaction dans un verre à pied. D'après lui, le tube à essai favorise la chute du soufre le long de ses parois et la réaction faite dans un récipient pareil perdrait de sa valeur et de sa sensibilité.

Variétés de soufre. — Des trois variétés de soufre : soufre en fleurs, soufre précipité et soufre lavé, le soufre en fleurs qu'on emploie le plus communément paraît donner les meilleurs résultats. Qu'on dépose le soufre à la surface ou qu'on le laisse tomber, qu'on se serve de beaucoup de soufre ou d'une petite quantité, le résultat est toujours le même, la présence de la bile dans l'urine fait tomber très vite le soufre au fond et cela sous forme de longues traînées de parcelles de soufre, en l'absence de la bile, il y a tout au plus quelques parcelles qui se précipitent et cela très lentement. Si l'on secoue le tube à essai, on peut obtenir une précipitation plus rapide, mais jamais cette rapidité n'est comparable à celle avec laquelle l'urine ictérique fait descendre le soufre.

M. Chauffard conseille de ne jamais agiter le verre à expérience lorsque le soufre ne gagne pas de lui-même et instantanément le fond du verre. En effet, après agitation, la précipitation de la fleur du soufre pourrait être due non pas à la présence de la bile

dans l'urine, mais à l'action mécanique de l'agitation.

La chute de la fleur du soufre se produit en un temps plus ou moins long. Elle peut être instantanée ou tardive. M. Chauffard a fixé une limite de temps, limite quelque peu conventionnelle à la vérité, après laquelle, s'il n'y a pas eu précipitation, il considère la réaction comme négative. Cette limite, qu'il considère comme trop absolue, mais nécessaire, et qui lui a paru répondre à la réalité a été fixée à cinq minutes.

Autres poudres. — On peut se demander si des corps pulvérulents autres que le soufre ne peuvent pas donner la réaction de Hay. Un grand nombre de poudres : talc, amidon, farine, tanin, lycopode ont été étudiées et reconnues comme absolument inutilisables, les unes allant au fond de toutes les urines, les autres restant toujours à la surface. Seule la poudre de lycopode a paru donner quelques bons résultats, mais elle n'est guère employée.

Influence de la fermentation urinaire sur la réaction. — L'urine servant à faire la réaction doit être fraîche et examinée peu après l'émission. M. Chauffard a pu s'assurer que l'urine qui a subi un certain degré de fermentation et devenue alcaline ne donnait plus que des résultats négatifs. Ce n'est pas le changement de réaction de l'urine qui en est la cause. Une urine ictérique fraîche et acide qui donnait la réaction continue à la donner même alors que son acidité a été neutralisée par l'addition d'ammoniaque

ou de lessive de soude. C'est par un mécanisme moins simple et qui modifie la tension superficielle du liquide que la fermentation agit comme procédé empêchant la précipitation du soufre. Si on ne peut faire la réaction avec de l'urine fraîche, on la pratiquera avec de l'urine cyanurée. Le cyanure de mercure est un antiseptique fort qui arrête la fermentation et qui n'a aucune action propre sur la production du phénomène.

Causes d'erreur. — Il a été démontré que la plupart des substances qui peuvent passer dans les urines n'ont aucune influence sur la réaction de Hay.

Cependant, un certain nombre de corps ajoutés artificiellement à l'urine peuvent contrarier ou favoriser la précipitation du soufre. D'après M. Frenkel, ces corps sont très nombreux et peuvent être groupés en deux classes : 1° les corps qui maintiennent le soufre à la surface ; 2° ceux qui le laissent tomber.

1° *Corps qui maintiennent le soufre à la surface.*
— Ces corps appartiennent aux groupements suivants :

Acides. — Acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide azotique dilué, acide phosphorique, acide oxalique.

Alcalis. — Soude (non la potasse), ammoniacque.

Sels. — Chlorure de sodium, bromures, iodures, carbonates de sodium, de magnésium, de calcium, le chromate, le permanganate de potasse, le perchlorure de fer, etc.

Substances organiques. — Benzoate de soude, gly-

cérine, urine, sucre de canne, chloral, antipyrine, salicylate, etc.

2° Corps qui maintiennent le soufre à la surface.

— Parmi ceux-ci on peut signaler : l'acide acétique, l'acide azotique concentré, la benzine, l'acétone, l'acétate d'éthyle, la térébenthine, l'huile d'olive, l'aldhéide formique, le sulfure de carbone, le phénol, l'acide phénique, les alcools, l'éther, le chloroforme, la potasse.

Plusieurs de ces corps sont des médicaments fréquemment employés : tels les phénols, les résines, les balsamiques. Il y avait donc lieu de se demander si l'absorption médicamenteuse de ces substances est capable de provoquer l'apparition dans l'urine de la réaction de Hay.

M. Chauffard a vu que le benzo-naphtol même ingéré à la dose de 2 à 3 grammes n'influence en rien la production du phénomène. Le chloroforme, au contraire, a une action manifeste sur la réaction de Hay. L'urine d'un malade qui a subi la chloroformisation donnait un résultat positif. Il en était de même de l'urine d'un autre malade qui a pris 1 gr. d'acide phénique.

Il y a donc une cause d'erreur importante à connaître. Il faut, avant de rechercher la réaction de Hay chez un malade, s'enquérir s'il ne prend pas un médicament capable de passer dans l'urine et susceptible d'y produire la réaction pour son propre compte.

SENSIBILITÉ DE LA RÉACTION

Ceux qui ont étudié la question ne se sont pas contentés de dire et de démontrer que le soufre tombait au fond du vase si l'urine renferme de la bile, ils ont encore cherché à déterminer la sensibilité de la réaction.

MM. Frenkel et Cluzet ont cherché à déterminer cette sensibilité avec de la bile de bœuf ou de mouton. Pour cela ils ont dilué une solution de bile de bœuf, ont versé une quantité de soufre toujours égale et mesurant en millimètres l'épaisseur du dépôt de soufre qui se forme, ils ont obtenu les résultats suivants :

A 1 pour	10	au bout de	1 minute	le dépôt était de	20 mm
»	100	»	1 minute	»	20 mm
A 1 pour	500	au bout de	1 minute	le dépôt était de	5 m/m
»	1.000	»	1 minute	»	1 m/m
»	100.000	»	10 minutes	»	1 m/m

Nous voyons que la bile, même diluée au millième, donne encore un dépôt de 1 millimètre au bout de une minute. Il suffit donc de légères traces de bile pour obtenir un précipité. En secouant le verre à expérience, on peut obtenir un dépôt même avec la solution à 1/0.000. Si l'on veut avoir la certitude que la formation du dépôt est due à la présence de la bile et non à l'action mécanique de l'agitation, il ne faut pas secouer le verre à expérience.

M. Chauffard a cherché aussi à déterminer la sensibilité de la réaction, non pas comme l'ont fait MM. Frenkel et Cluzet, en partant de l'addition de la bile en matière, mais par l'addition isolée à l'urine et à l'eau des sels biliaires. Comme sel, il a pris l'acide glycollique qu'il a rendu soluble par l'addition de quelques gouttes de lessive de soude.

En solution aqueuse en eau distillée, la limite de précipitation dans le délai qu'il a adopté lui a paru correspondre à 1 pour 20.000.

En solution dans l'urine fraîche, la réaction est plus sensible et, suivant les urines, il a obtenu les chiffres suivants : une fois au 10/00, deux autres fois au 50/00 et une dernière fois au 40/00.

Les résultats qu'il obtient confirment la première conclusion du second mémoire de M. Frenkel, à savoir : la tension superficielle des urines, soit normales, soit pathologiques, est presque toujours inférieure à celle de l'eau.

M. Chauffard a cherché aussi quelle était la valeur relative ou plus exactement la sensibilité comparée de la méthode de Pettenkoffer et de la réaction de Hay. Se servant des mêmes solutions titrées de glycocholate de soude, il a vu qu'en milieu urinaire la limite de cette réaction était environ au millième, alors que le soufre précipité encore dans des solutions urinaires pouvant aller jusqu'au 40 et 50/00.

La réaction de Hay est donc plus sensible pour la recherche des acides biliaires dans l'urine que la méthode classique de Pettenkoffer.

EXPLICATION CHIMIQUE

Il reste à déterminer qu'elle est la substance qui, dans la bile, présente la propriété d'abaisser la tension superficielle des urines ictériques et par suite provoque la chute de la fleur du soufre.

Dans leurs expériences, MM. Frenkel et Cluzet se sont contentés d'ajouter de la bile à l'urine. Ils n'ont pas cherché à vérifier si c'est bien aux sels biliaires seuls, opinion admise par la plupart des cliniciens, qu'est due la précipitation du soufre.

Il était donc intéressant de faire cette vérification. M. Laffargue, sur les conseils de M. Priot, a recherché s'il fallait que tous les éléments de la bile fussent réunis ou si la présence de l'un d'eux ne suffisait pas, et en particulier si les pigments modifiés urobiliné, ou pigment rouge ne donnait pas la réaction. Les recherches qu'il a entreprises lui ont permis de constater que :

1° Avec les pigments biliaires normaux, bilirubine et ses dérivés d'oxydation, biliverdine et autres, et surtout les sels biliaires, le soufre tombe rapidement ;

2° Avec une urine ne contenant que de l'urobiline, la précipitation se fait très nettement, mais avec une rapidité moindre que lorsqu'on emploie la bilirubine.

M. Chauffard a recherché si la bilirubine présentait le pouvoir d'abaisser la tension superficielle des urines ictériques et a pu s'assurer que ses solutions

possédaient un très faible pouvoir précipitant.

De ces diverses recherches, il résulte que la réaction de Hay n'est pas du tout pathognomonique des sels biliaires. Elle s'applique à la fois aux pigments et aux acides biliaires. Ceux-ci interviennent probablement pour la plus grande part sans qu'on ait cependant le droit de considérer comme négligeable l'action des pigments.

Si l'urobiline, comme l'affirme M. Laffargue, suffit à faire tomber le soufre quoique moins abondamment que les pigments biliaires normaux et les sels biliaires la réaction de Hay rendrait de très grands services. Cette notion est très importante; lorsque la cellule hépatique se trouve lésée, elle ne traduit pas sa lésion par la formation de pigments normaux que révéleraient la réaction de Gmelin ou de Pettenkoffer, mais bien par la présence de pigments anormaux qu'on ne reconnaît qu'au spectroscope ou par des recherches chimiques assez longues, tandis que la méthode du soufre nous permet rapidement et pratiquement, en clinique, de déceler cette présence, quitte à employer ensuite d'autres moyens d'investigations pour fixer notre diagnostic. Mais ces derniers nous feront souvent défaut et c'est la seule épreuve du soufre qui nous permettra d'affirmer le mauvais fonctionnement de la cellule hépatique et nous mettra à même d'instituer un traitement approprié.

EXPLICATION PHYSIQUE

Mécanisme de la chute du soufre. — La première pensée qui vient à l'esprit est que le soufre tombe parce qu'il est plus lourd que l'urine; or, le poids du soufre est toujours supérieur à celui de l'urine. Ce n'est donc pas affaire de poids ou de densité d'autant plus que les urines dans lesquelles le soufre gagne le plus vite le fond du vase sont en même temps les plus denses. On ne peut plus songer à une action chimique, car le soufre est recueilli dans des chambres à la température de 400 degrés et ne peut garder à sa surface aucune trace de graisse. Force nous est de rejeter cette nouvelle hypothèse et de rechercher parmi les propriétés physiques des liquides une cause à ce phénomène.

C'est bien à une propriété physique de l'urine ictérique qu'est due la précipitation du soufre. Hay le premier, en 1883, en donna l'explication. L'auteur de la méthode attribue le phénomène à l'abaissement de la tension superficielle de l'urine ictérique. Lorsque cette force de cohésion qui s'oppose à la rupture de la surface libre des liquides se trouve vaincue la précipitation de la fleur de soufre se fait. Il semble que la pellicule de la solution de bile est trop faible pour supporter le poids des cristaux de soufre. C'est cette interprétation de la modification de la tension superficielle qu'acceptent MM. Langlois et Varigny dans leur livre classique et MM. Frenkel et Cluzet dans

un récent article. S'il en est ainsi, si c'est bien à la diminution de la tension superficielle qu'est due la précipitation du soufre, la réaction de Hay ne doit pas être la seule méthode physique à employer pour reconnaître la présence de la bile dans les liquides.

En effet, M. Cluzet a montré que le nombre de gouttes en grammes est plus grand pour les solutions biliaires que pour l'urine normale, d'où un moyen de reconnaître la présence de la bile dans l'urine ; en réalité, ce moyen est moins sensible et d'une application plus délicate que la réaction de Hay.

VALEUR SÉMIOLOGIQUE DE LA RÉACTION DE HAY

Il reste à démontrer que la réaction de Hay qui réussit très bien quand on s'adresse aux sels biliaires purs ou à la bile en nature ne perd pas de sa constance et de sa précision quand il s'agit de l'urine ou des produits de l'organisme. En d'autres termes cette réaction révélatrice de la bile dans l'urine se montre-t-elle toujours positive dans l'urine des malades atteints d'affections hépatiques présentant de l'ictère ?

Un grand nombre d'auteurs la considèrent comme très précise, ne manquant jamais dans l'urine qui contient de la bile. Expérimentant avec les urines des malades non atteints d'ictère, ces auteurs ont pu quelquefois observer la précipitation de la fleur du

soufre. Mais, disent-ils, tous ces malades qui en apparence n'ont rien d'hépatique, présentent le plus souvent une lésion de leur foie puisque par des procédés plus minutieux et plus délicats on peut arriver à déceler la bile dans leurs urines.

M. Picot de Toulouse, qui a pratiqué la réaction de Hay chez tous les pneumoniques de son service, l'a souvent trouvée positive.

M. Chauffard, qui a examiné les urines de plusieurs ictériques a presque toujours observé la précipitation de la fleur de soufre. Cette précipitation était plus ou moins marquée, mais toujours présente. Les recherches cliniques concordent donc avec les expériences de laboratoire et il semble, d'après M. Chauffard, qu'on ait bien le droit de faire de la réaction de Hay débarrassée de ses causes d'erreur une réaction constante et une réaction spécifique des principes biliaires dans l'urine humaine.

Les conclusions de M. Chauffard et celles de M. Frenkel qui sont identiques ne sont pas admises par tous les cliniciens. Un grand nombre d'entre eux considèrent au contraire la réaction de Hay comme un procédé inconstant et très infidèle. Plusieurs fois ils l'ont trouvée positive dans des cas où les autres procédés chimiques ne révélaient aucunement la présence de la bile ni dans l'urine ni dans le sang. Par contre, dans l'urine des ictériques très riches en principes biliaires, ils ont souvent constaté son absence.

M. Peunet, dans sa thèse de Paris, nous dit que la réaction de Hay a été surtout étudiée dans les cas

d'ictère orthopigmentaire ou métapigmentaire dans lesquels elle donne presque toujours des résultats positifs.

Dans l'ictère acholurique elle donne des résultats variables avec les sujets, variables aussi sur le même sujet aux différentes heures de la journée.

•
VALEUR SÉMIOLOGIQUE DE LA RÉACTION DE HAY
POUR LA RECHERCHE DE LA BILE DANS LES VOMISSEMENTS
ET DANS LES SELLES

De même que pour l'urine, il est naturel de songer à tirer partie de cette réaction pour déceler la bile dans les vomissements, et dans les liquides diarrhéiques. Pour les vomissements cela n'a pas une grande importance diagnostique, mais pour les liquides diarrhéiques on cherche encore une bonne réaction de la bile.

M. Frenkel, qui a étudié la question, ne se montre pas très satisfait des résultats qu'il a obtenus. En effet le procédé appliqué au contenu stomacal aux vomissements ou aux selles ne donne que rarement de bons résultats, parce qu'on trouve dans ces liquides très souvent de l'acide acétique ou de l'alcool (contenu gastrique), soit des phénols et leurs dérivés (liquide intestinal) qui donnent également une réaction positive avec le soufre.

CONCLUSIONS

De cette première partie de notre travail nous pouvons conclure que :

1° La réaction de Hay ou procédé du soufre est un moyen extrêmement simple pour reconnaître la présence de la bile dans l'urine ou dans quelques liquides organiques ;

2° Cette réaction est très sensible et est capable de déceler de minimes choluries que les réactions de Gmelin et de Pettenkoffer ne suffiraient à mettre en évidence ;

3° Elle n'est nullement pathognomonique, c'est seulement une réaction d'orientation. Il faut en effet interpréter la réponse et tout d'abord exclure l'existence dans le liquide examiné d'une des nombreuses substances qui précipitent le soufre, telle que acide acétique, alcool, éther et chloroforme, etc., substances qui, d'ailleurs, se trouvent rarement dans l'urine.

4° Débarrassée de ses causes d'erreur, la réaction de Hay peut rendre de très grands services et mérite par sa simplicité même d'être recherchée dans les urines de tous les ictériques. Mais pour être probante son application doit rester soumise aux règles signalées plus haut. Il faut n'opérer qu'en urine fraîche et filtrée et ne tenir compte que des précipitations obtenues en un temps très court, ne dépassant pas cinq minutes.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Valeur spécifique de la réaction. — L'urine normale et l'eau distillée font-elles tomber la fleur du soufre ? Est-ce bien à la présence de la bile dans l'urine qu'est due la précipitation du soufre ? Existe-t-il d'autres corps possédant la propriété de la bile et par suite capables de produire le même effet ? Si c'est bien la bile qui est l'agent principal de la production du phénomène quelles sont les précautions à prendre pour mener à bien cette opération ? Faut-il pratiquer la réaction dans un verre à pied ou dans un récipient quelconque ? Faut-il se servir de la fleur du soufre, du soufre précipité ou du soufre lavé ? D'autres poudres autres que le soufre sont-elles capables de nous donner le même résultat ? Voilà les questions que nous nous sommes posés et que nous avons essayé d'éclaircir.

Notre première préoccupation a été de chercher à savoir si les urines normales ou l'eau distillée ne donnaient pas la réaction de Hay. Pour répondre à cette question, nous avons fait les expériences suivantes ;

nous avons pris deux verres à expériences contenant l'un de l'eau pure et l'autre de l'urine normale. A la surface de chacun de ces deux liquides nous avons déposé une pincée de fleur du soufre. Dans aucun des deux verres nous n'avons vu le soufre gagner instantanément le fond du liquide. Il a demeuré à la surface, là où nous l'avons déposé en petits paquets sous forme de petits amas bien secs. Abandonné à lui-même pendant quelques minutes, le soufre n'a pas non plus changé de place. Nous avons alors agité légèrement les deux liquides et avons pu constater la précipitation minime de quelques particules de soufre et cela très lentement. Il résulte de ces expériences que l'urine normale et l'eau distillée n'ont aucune action immédiate sur la précipitation du soufre et que celui-ci jeté à la surface de ces liquides ne gagne jamais de lui-même le fond des récipients qui les contiennent.

Pour répondre à la deuxième question, qui est celle de savoir si c'est bien à la présence de la bile dans l'urine qu'on doit attribuer la précipitation du soufre, nous avons dans d'autres verres contenant de l'eau et de l'urine normale ajouté quelques gouttes de bile de bœuf et déposé à la surface des deux liquides une pincée de fleur de soufre. Cette fois-ci le phénomène que nous avons observé a été tout autre que celui que nous avons remarqué dans nos premières expériences. Dès que nous avons ajouté le soufre, presque instantanément nous avons vu des particules de cette poudre tomber au fond des deux

verres sous forme de fines poussières, en même temps une partie du soufre surnageant à la surface s'y étaler en une mince pellicule ayant l'aspect d'un véritable voile incolore, humidifié, légèrement granuleux, paraissant supporter de petits amas jaunes en forme de choux-fleurs minuscules constitués par l'excès du soufre non entré en réaction. Si à ce moment nous agitons légèrement le liquide, nous obtenons immédiatement une nouvelle précipitation du soufre qui se détache de la pellicule, qui elle ne disparaît jamais. Ce que nous venons d'observer nous permet donc d'affirmer que c'est bien à la présence de la bile dans l'urine normale et dans l'eau distillée qu'est due la précipitation de la fleur du soufre.

Cette présence de la bile dans l'urine se caractérisant par les trois phénomènes suivants :

1° Chute instantanée et pulvérulente de la fleur du soufre au fond du liquide.

2° Formation d'une pellicule, d'un voile incolore à la surface qui résulte de l'humidification d'une partie du soufre par suite de l'action biliaire ;

3° Par légère agitation chute nouvelle de la fleur du soufre au fond du verre.

Lorsque ces trois phénomènes, qui n'ont pas d'ailleurs la même importance, se trouvent réunis, on peut sans crainte de se tromper affirmer la présence de la bile dans le liquide examiné.

La chute spontanée de la fleur du soufre considérée par tous les cliniciens comme le phénomène le

plus important, sur lequel est basé la réaction de Hay, n'est pourtant pas le plus caractéristique et le plus constant dans cette réaction. Très facile à saisir lorsque l'urine est très riche en principes biliaires, il devient d'une interprétation très délicate lorsque ce liquide ne contient que des traces de bile. Passant souvent inaperçu, il est capable de nous faire commettre des fautes grossières, de conclure par exemple à l'absence de la bile dans l'urine alors que celle-ci est riche en principes biliaires.

Le deuxième phénomène qui est celui de la formation de la pellicule est beaucoup plus intéressant. Il se produit chaque fois que le liquide examiné contient des sels biliaires, même en petites quantités. Il ne s'observe jamais quand il s'agit de l'urine normale ou de l'eau distillée. Il est caractéristique et constant. S'il est d'une production un peu plus lente, il est par contre d'une observation plus aisée. Se formant devant nous, sous nos yeux, il est très facile à suivre et par suite ne passe jamais inaperçu. Il nous semble que d'après ce que nous venons de dire et surtout en face de cette facilité d'observation, qu'on ait bien le droit de faire de ce dernier phénomène, le phénomène le plus important et le plus caractéristique de la réaction de Hay.

La chute nouvelle de la fleur du soufre après agitation ne nous arrêtera pas longtemps. Ce phénomène se produisant même en présence de l'urine normale ne contenant aucune trace de bile ne peut être considéré comme un phénomène important et

caractéristique. Il ne mérite pas d'attirer notre attention, ne pouvant nous être d'aucune utilité quant à l'interprétation du résultat.

Au cours de ces expériences nous avons constaté que la réaction est d'autant plus marquée que la quantité de bile contenue dans l'urine est plus élevée. Avec une urine contenant beaucoup de bile la chute du soufre au fond du verre a lieu immédiatement après la projection et la pellicule se forme en moins de cinq minutes. Avec une urine qui ne renferme que des traces de bile, la précipitation du soufre peut n'avoir lieu qu'au bout de cinq minutes et la formation de la pellicule ne se produire qu'après une dizaine de minutes.

CAUSES D'ERREUR

Nécessité de filtrer l'urine. — Si dans ces cas il est aisé d'affirmer la présence de la bile dans le liquide examiné, il existe par contre des cas très embarrassants dans lesquels on ne peut plus se prononcer avec certitude sur le résultat obtenu. En effet, lorsqu'on se trouve en présence d'une réaction où les trois phénomènes cités plus haut ne se montrent pas avec les caractères que nous avons précisés, quand par exemple on ne voit aucune précipitation immédiate de la fleur du soufre, quand la pellicule ne se forme qu'au bout de quelque temps et qu'on ne trouve, après un quart d'heure, quelque-

fois plus, qu'un léger dépôt de soufre au fond du verre on ne peut, sans crainte de se tromper, se prononcer sur la valeur de la réaction. Ces difficultés, ces incertitudes se présentent le plus souvent lorsqu'on opère sur des urines pauvres en principes biliaires, troubles et non filtrées. L'urine contient en effet des poussières en suspension qui pourraient fausser les résultats, soit en faisant croire à un résultat positif, soit en masquant le phénomène quand il est très léger. Pour surprendre la chute immédiate de quelques particules du soufre et par suite pour pouvoir conclure à la présence de la bile dans l'urine, il suffit dans certains de ces cas de filtrer l'urine et de l'examiner sur un fond noir. Donc, chaque fois que l'on veut pratiquer la réaction de Hay, on doit la faire en urine filtrée, claire et limpide.

Influence de la fermentation sur la réaction. —

Une autre cause d'erreur pouvant entraver la production du phénomène est due, d'après M. Chauffard, à la fermentation urinaire. Cet auteur prétend que l'urine fermentée ne donne plus la réaction de Hay.

Nous avons fait des expériences avec de l'urine fraîche et de l'urine anciennement émise et nous n'avons jamais vu la fermentation exercer un pouvoir aussi marqué sur la production du phénomène.

Une urine fraîche contenant de la bile et donnant la réaction de Hay a été abandonnée à elle-même pendant deux jours. Cette même urine, qui a subi ainsi un certain degré de fermentation, n'a pas cessé de nous donner des résultats analogues à ceux

qu'elle nous fournissait lorsque nous l'avons examinée au moment où elle venait d'être émise.

Une autre fois, au lieu d'ajouter de la bile à l'urine et de la laisser fermenter, nous avons pris de l'urine anciennement émise et nous lui avons ajouté de la bile au moment de faire l'expérience. Cette fois-ci la réaction a été de nouveau positive, mais la précipitation n'a pas été instantanée, elle ne s'était produite qu'après quatre ou cinq minutes.

L'urine qui a servi à faire ces expériences a certainement subi un certain degré de fermentation et pourtant, chaque fois que nous l'avons utilisée, elle nous a donné des résultats positifs. Le temps nécessaire pour que cette fermentation empêchante s'accomplisse est très variable suivant les cas. M. Chauffard a pu s'assurer que certaines urines ictériques cessent de donner la réaction au bout de neuf à dix heures, certaines autres continuent à donner une réaction positive au bout de plusieurs jours. Les urines qui nous ont servi à faire nos recherches font elles partie de cette dernière catégorie ? Nous l'ignorons ; mais, ce dont nous sommes très sûrs, c'est qu'elle nous ont donné des résultats positifs après deux jours d'abandon.

Dans certains cas cependant la fermentation nous a paru agir sur la précipitation du soufre, non pas en l'empêchant de se produire mais en la retardant seulement. Ce sont peut-être ces cas dans lesquels la chute du soufre ne se fait pas instantanément que M. Chauffard qualifie de négatifs puisque, pour lui,

toute réaction qui se produit après cinq minutes est considérée comme inexistante. La fermentation pouvant dans certains cas troubler la composition de l'urine et par suite être la cause de beaucoup d'erreurs, nous admettons que la réaction de Hay doit être faite en urine fraîche et examinée peu après l'émission.

Natu e du récipient. — Au cours de ces expériences, nous avons pu nous assurer que la nature du récipient dans lequel la réaction doit être faite joue un grand rôle dans l'interprétation du phénomène. Il nous a paru que l'emploi du tube à essai doit être écarté comme favorisant la chute du soufre le long de ses parois. Souvent nous avons pu voir des particules de soufre longeant les parois du tube gagner le fond du liquide, celui-ci étant de l'urine normale ou de l'eau distillée. Pour garder à la réaction de Hay son caractère de constance et de précision, il nous paraît nécessaire de la faire dans un verre à pied et non pas, comme certains le font encore, dans un tube à essai.

Autres poudres. — Nous n'avons essayé de reproduire le phénomène ni avec le soufre sublimé ni avec le soufre précipité. La fleur de soufre seule nous a servi à faire nos recherches. Les auteurs qui se sont servis des deux premières variétés du soufre nous assurent qu'elles donnent le même résultat. Nous avons, par contre, cherché à savoir si d'autres poudres, autres que le soufre, ne pouvaient pas produire le même phénomène. Les poudres que nous

avons expérimentées ne nous ont donné aucun résultat satisfaisant. L'amidon, le noir animal gagnaient le fond de tous les liquides normaux ou pathologiques.

Corps ayant la propriété de la bile. — Toutes les expériences que nous avons faites nous ont prouvé que c'est bien à la présence de la bile qu'est due la précipitation de la fleur du soufre. Nous avons vu aussi quelles sont les causes d'erreurs qui peuvent intervenir et quelles sont les précautions à prendre pour mener à bien cette réaction. Il nous reste à savoir s'il n'existe pas d'autres corps possédant la propriété de la bile et par suite capables de provoquer la chute de la fleur du soufre. MM. Frenkel et Cluzet, qui se sont occupés de la question, nous ont donné une longue liste de corps qui paraissent exercer une action analogue à celle de la bile. Nous avons pu nous assurer qu'un grand nombre de ces corps précipitent la fleur du soufre. L'acide acétique, l'acide azotique, l'alcool, etc. nous ont donné des résultats positifs.

Certains de ces corps ingérés ou inhalés par les malades passent dans les urines et provoquent la chute du soufre. Les urines d'un malade qui a subi la chloroformisation, celles d'un autre qui a ingéré de l'acide phénique possédaient comme les urines ictériques la propriété de faire tomber le soufre. Il y a donc une cause d'erreur importante à connaître. Avant de rechercher la réaction chez un malade, il faut s'enquérir avec soin s'il ne prend pas un médi-

cament capable de passer dans l'urine et susceptible d'y produire la réaction pour son propre compte.

Nous connaissons maintenant la technique de la réaction et nous pouvons nous mettre en garde contre les surprises désagréables qui peuvent se présenter à nous au cours de nos recherches. Nous savons que pour éviter la plupart de ces causes d'erreur il nous suffit d'opérer en urine fraîche, filtrée et ne tenir compte que des précipitations qui se produisent avant cinq minutes. Nous savons aussi qu'il existe des corps, des médicaments, en particulier, capables de passer dans l'urine et susceptibles d'y produire la réaction pour leur propre compte. Pour ne pas commettre d'erreurs nous devons, avant de pratiquer la réaction chez un malade, nous enquêter s'il ne prend pas un de ces médicaments. Il nous reste maintenant à aborder la question très intéressante de la détermination de la sensibilité de cette réaction et à faire une étude comparée entre cette méthode et celle de Pettenkoffer, que M. Chauffard considère comme moins sensible.

SENSIBILITÉ DE LA RÉACTION

Nous avons cherché à déterminer la sensibilité de la réaction à la fleur du soufre en partant de l'addition de la bile de bœuf en nature à l'urine et à l'eau, comme l'ont fait MM. Frenkel et Cluzet et nous avons aussi, suivant la méthode de M. Chauffard, étudié la

question en ajoutant à l'urine et à l'eau des sels biliaires.

Avec la bile de bœuf nous n'avons pas cherché à mesurer en millimètres l'épaisseur du dépôt de soufre qui se forme tant que la réaction est positive, mais nous avons essayé de déterminer quelle est la quantité minime de bile qu'il faudra ajouter à l'eau et à l'urine pour obtenir une précipitation immédiate de la fleur de soufre. Nous avons opéré en milieu aqueux en eau et en milieu urinaire, et nous avons considéré comme négative toute réaction ne se produisant pas avant cinq minutes.

Addition de la bile à l'eau. — Une solution de bile dans l'eau à 1 o/o donnant une réaction positive, très marquée, nous a servi à la préparation des solutions qui nous ont donné les résultats suivants :

Avec la solution a 1 pour	100 réact. pos. très marquée
—	1 pour 200 réact. pos. très marquée
—	1 pour 500 réact. pos. très marquée
—	1 pour 1.000 réact. pos. marquée
—	1 pour 1.500 réact. pos. peu marquée
—	1 pour 2.000 réact. pos. très peu marquée
—	1 pour 2.500 réact. nég.

Nous voyons ainsi que la bile, même diluée au 2 00, donne un résultat positif. Lorsqu'on fait la réaction dans la solution a 1 pour 2.500, on n'observe aucune précipitation immédiate de la fleur de soufre, mais on trouve, au bout de quelques minutes, un léger dépôt de celui-ci au fond du verre. Comme nous ne tenons compte que des précipitations qui se pro-

duisent avant cinq minutes, nous pouvons considérer que le résultat ainsi obtenu est négatif et que la limite de la réaction en eau peut être fixée au 2/100.

Addition de la bile à l'urine. — Procédant comme auparavant, mais avec cette différence que la bile au lieu d'être ajoutée à l'eau, a été additionnée à l'urine, nous avons obtenu les résultats suivants :

Dans la solution	1 pour 500	résultat + très marqué
—	1 pour 1.000	résultat + très marqué
—	1 pour 2.000	résultat + très marqué
—	1 pour 2.500	résultat + très marqué
—	1 pour 3.000	résultat + marqué
—	1 pour 4.000	résultat + marqué
—	1 pour 4.500	résultat + peu marqué
—	1 pour 5.000	résultat + très peu marqué
—	1 pour 5.500	résultat —

En milieu urinaire la réaction de Hay se montre plus sensible. Additionnée à l'eau, la bile n'est décelable que lorsqu'elle se trouve dans la proportion de 1 pour 2000; dans l'urine, au contraire, il suffit d'une quantité plus minime pour obtenir un résultat positif : 1 pour 5.000 environ.

Le résultat ainsi obtenu est très intéressant. Il est le même que celui que M. Chauffard a observé et il confirme ce qui a été dit par M. Cluzet, à savoir que : la tension superficielle des urines soit normales, soit pathologiques, est presque toujours inférieure à celle de l'eau distillée.

Addition des sels biliaires à l'eau. — Les sels biliaires taurocholate et glycholate de soude qui

nous ont servi à faire nos expériences nous ont été fournis par celui qui les a préparés, M. le professeur Roger.

Très solubles dans l'eau, il nous a suffi de peser une très petite quantité de ces sels (0 gr. 25) et de la dissoudre dans de l'eau (250 gr.) Nous avons, en dissolvant ces 0 gr. 25 de sels dans 250 grammes d'eau, obtenu une solution à 1 pour 500 qui nous a donné un résultat positif très marqué. Le résultat était aussi positif et très marqué dans les solutions au 1/1000, au 2/1000 et au 3/1000. Avec la solution au 4/1000 la précipitation du soufre était très peu marquée. Elle faisait complètement défaut dans la solution au 5/1000. La limite de la réaction est donc comprise entre 1 pour 4000 et 1 pour 5000.

Sensibilité de la réaction de Pettenkoffer. — Cette réaction, qui a été pratiquée par nous un grand nombre de fois au cours de nos expériences, ne nous a pas paru d'une grande exactitude et d'une constance extrême. Elle réussit très bien avec la bile ou les sels biliaires, mais elle n'est pas applicable directement à l'urine. Souvent le simple contact de l'urine, même normale, avec l'acide sulfurique en l'absence du saccharose, fait apparaître la coloration rouge. Il semble que l'acide sulfurique développe en présence de ce liquide urinaire des colorations qui souvent masquent la véritable réaction des acides. Si l'on veut obtenir des résultats ayant une certaine valeur, il faut de toute nécessité chercher à séparer les acides au moins en partie. On peut y arriver en

suivant le procédé indiqué par M. Déniges qui consiste à n'opérer que sur de l'urine qui a subi un certain degré d'évaporation.

Au cours de nos expériences, nous avons cherché aussi à déterminer la sensibilité de la réaction de Pettenkoffer avec les mêmes solutions titrées de glyco et taurocholate de soude, et nous avons pu voir que la limite de cette réaction était environ au $2/1000$, alors que le soufre précipité encore dans des solutions pouvant aller jusqu'au $5/1000$.

Addition des sels à l'urine. — En solution dans l'urine fraîche, la réaction de Hay est plus sensible et suivant les urines, nous avons obtenu les résultats ci-après : une fois au $5/1000$, deux fois au $7/1000$, une autre fois au $10/1000$ et au $4/1000$.

Il résulte de ces recherches que la réaction de Hay est une réaction très sensible, capable de déceler des quantités très minimes de bile que la réaction de Pettenkoffer ne suffirait à mettre en évidence, qu'elle est plus sensible en milieu urinaire qu'en milieu aqueux en eau et que sa limite est comprise entre 1 pour 5000 et 1 pour 10.000.

ÉTUDE CLINIQUE

Après les recherches expérimentales que nous avons entreprises et qui nous ont amené à considérer la réaction de Hay comme une réaction constante et spécifique des principes biliaires ajoutés à l'urine normale ou à l'eau, il nous reste maintenant à faire l'étude clinique de cette méthode. Il faut que nous sachions si ce procédé, appliqué à l'examen des urines ictériques, peut nous donner des résultats précis, constants, comparables à ceux qu'il nous fournissait expérimentalement, en un mot si les recherches cliniques concordent bien avec les expériences de laboratoire. Pour nous faire une idée de cette réaction et pour pouvoir dire avec certitude s'il y a lieu de considérer le procédé du soufre comme un procédé vraiment spécifique, nous avons examiné les urines d'une cinquantaine de malades, comprenant des malades atteints d'affections les plus diverses et des malades vraiment ictériques.

Les urines de nos malades atteints de fièvre typhoïde, de tuberculose, de pneumonie, d'asystolie, de rhumatisme, etc., ne nous ont donné que trois fois la réaction de Hay. Cette réaction était positive

chez un convalescent de fièvre typhoïde et chez deux malades atteints de pneumonie ; tous les autres malades présentaient une réaction négative. Les malades chez lesquels la réaction s'était montrée positive n'ont absorbé aucun des corps capables de passer dans l'urine et susceptibles d'y provoquer la réaction pour son propre compte. Leurs urines ne donnaient pas non plus la réaction de Pettenkoffer ni celle de Gmelin.

Il résulte de l'étude de ces quarante malades non ictériques que la réaction de Hay peut se trouver dans les urines de certains malades ne présentant aucun symptôme pouvant nous faire croire à la présence d'une lésion hépatique. Faut-il voir, dans l'existence de cette réaction dans les urines de ces malades, une simple coïncidence, un manque de spécificité de la réaction ou, comme l'enseigne M. Chauffard, l'indice du mauvais fonctionnement du foie que les méthodes habituelles ne sauraient révéler ? L'examen des quelques malades que nous avons pu faire ne nous permet pas de résoudre la question.

En dehors de l'étude de ces quelques malades atteints d'affections les plus diverses, nos investigations ont porté encore sur l'examen de douze malades atteints d'ictères. Les urines de ces malades présentant les affections suivantes : néo du pancréas (2), ictère catarrhal (3), ictère toxique (2), cirrhose hypertrophique (1), angiocholécystite (1), ictère grave (1), cirrhose de Hanot (1) et ictère chronique splénomégalique (1) ne nous donnaient pas toutes la réaction

de Hay. La précipitation de la fleur du soufre n'a pu être obtenue que chez sept seulement de ces malades, tous atteints d'ictère par rétention. Chez les autres cinq malades où l'ictère était due, dans la majorité des cas, à une autre cause : intoxication dans deux cas, ictère grave et ictère chronique dans deux autres cas, la réaction à la fleur du soufre était négative.

Les réactions de Gmelin et de Pettenkoffer que nous avons pratiquées chez presque tous nos malades nous ont donné des résultats à peu près identiques. La réaction de Pettenkoffer a été plus positive que négative. Nous la retrouvons, en effet, neuf fois sur douze. Chez les deux malades atteints d'ictère toxique qui ne donnaient pas la réaction de Hay, la réaction de Pettenkoffer était présente. Le procédé de Gmelin se rencontre moins souvent. Nous ne l'avons observé que dans la moitié des cas environ. L'anneau vert caractéristique manquait chez quelques-uns de nos ictériques qui présentaient la réaction de Hay et celle de Pettenkoffer ; chez d'autres, par contre, ces deux dernières réactions ou l'une d'elle faisaient défaut et l'anneau vert était très marqué.

De cette étude clinique basée sur l'examen des urines de douze malades atteints d'ictère, il résulte que la réaction de Hay n'est pas une réaction que l'on rencontre dans les urines de tous les ictériques. Elle est constante,¹ presque toujours positive dans les urines des malades atteints d'ictère par rétention. Dans les autres variétés d'ictère, elle fait souvent défaut. Elle peut se rencontrer dans certains cas,

mais, dans beaucoup d'autres, son absence est souvent constatée. L'étude comparée de cette réaction avec celles de Gmelin et de Pettenkoffer nous montre que ces trois réactions ne se rencontrent pas toujours chez le même malade, que les résultats qu'elles donnent identiques quelquefois ne sont pas toujours semblables et que la sensibilité de l'une ne peut être considérée comme étant beaucoup plus grande que la sensibilité de l'autre. Il serait donc injuste de considérer l'une de ces trois réactions comme étant plus sensible ou plus constante que les deux autres.

La réaction de Hay étant la plus simple, c'est à elle que nous nous adresserons chaque fois que nous aurons une urine ictérique à examiner. Elle pourra rendre de très grands services dans les cas où l'on désire avoir un résultat immédiat, quand on est pressé ou lorsqu'on n'a pas sous la main de quoi faire les autres réactions demandant une préparation plus longue et des produits beaucoup plus difficiles à se procurer.

Cette réaction très simple n'est pourtant pas, dans certains cas, d'une interprétation très facile. Le simple fait de semer la fleur du soufre à la surface de l'urine ne constitue pas tout dans la réaction, le plus important est de savoir interpréter le résultat obtenu, de ne pas conclure à la hâte à la présence ou à l'absence de la bile dans l'urine examinée quand la précipitation de la fleur du soufre se fait attendre ou est douteuse.

Ces cas délicats, où l'habileté et la patience de

l'auteur sont pour beaucoup dans l'appréciation de la production du phénomène, se rencontrent lorsqu'on opère en urines troubles et pauvres en principes biliaires. Pour faciliter l'examen et écarter les causes d'erreur, nous avons vu qu'il suffit de faire la réaction en urine claire, filtrée et très limpide et de ne conclure à l'absence de la bile que lorsqu'on n'observe aucune précipitation, si minime soit-elle, de la fleur du soufre et surtout lorsque l'étalement de celui-ci ne se produit pas. Ce dernier phénomène, très important et très caractéristique, peut rendre de très grands services lorsque la précipitation du soufre passe inaperçue on est très faible.

Les erreurs commises, si on observe les règles énoncées plus haut, deviendront moins fréquentes et l'interprétation du résultat se trouvera, par la suite, plus facile. Les résultats souvent contradictoires que nos camarades, à qui nous avons demandé de vouloir bien refaire la réaction avec les urines qui nous ont servi à faire nos expériences, ont obtenus sont le plus souvent dus à ce fait qu'ils opéraient sur des urines non filtrées et qu'ils ne tenaient pas grand compte de ce qui a été dit plus haut.

En dehors de ces causes d'erreurs provenant de la non filtration de l'urine trouble et de l'interprétation erronée de l'auteur, il existe des cas où l'urine qui donnait la réaction aujourd'hui ne la donne plus, par exemple, quelques heures ou quelques jours après. Ces cas s'observent surtout chez les malades atteints d'ictère par rétention. Nous avons eu l'oc-

casion d'observer un malade qui présentait cette particularité. Cet ictérique, qui nous donnait la réaction de Hay, fut, quelques jours après notre examen, l'objet d'une leçon de clinique. Parlant des urines de ce malade, le professeur qui l'a présenté nous a affirmé que toutes les réactions révélatrices de la bile étaient présentes chez lui à l'exception de celle de Hay, réaction inconstante et qui ne vaut pas celle de Pettenkoffer. Intrigué par cette révélation, nous avons recherché si les urines de ce malade possédaient encore le pouvoir de précipiter le soufre. Le résultat a été pareil au précédent, positif. Fait particulier, ce malade, atteint d'ictère par rétention, due à une occlusion du cholédoque par un néoplasme de la tête du pancréas, qui avait des matières complètement décolorées présentait le jour de la leçon des matières tout à fait normales. On peut, en présence de ce symptôme, penser à une occlusion intermittente ou incomplète du canal cholédoque de cet ictérique. L'absence de la réaction peut alors s'expliquer. La bile trouvant à un certain moment libre cours dans l'intestin ne passe plus dans le sang et par suite fait défaut dans l'urine. La réaction faite à un de ces moments sera certainement négative. Ainsi averti, sachant que dans certains cas la présence de la bile peut faire défaut dans l'urine du fait d'une occlusion partielle ou intermittente des voies biliaires, nous devons, chaque fois que le fait se présente à nous, ne pas conclure à la hâte à l'absence

de la cholémie et ne pas nous contenter du résultat que peut nous fournir un simple examen.

Manque d'expérience de l'opérateur, présence de poussières dans une urine trouble, passage de la bile dans l'intestin et, par suite, absence momentanée des pigments dans les urines ne sont pas les seules causes d'erreur qui peuvent intervenir au cours des expériences sur cette réaction de Hay.

Il arrive en effet souvent et cela en dehors de tout changement visible dans l'intensité du symptôme ictère de voir une urine ictérique, qui donnait la réaction de Hay à un certain moment de la journée, cesser sans cause apparente de provoquer la chute spontanée de la fleur du soufre quand on l'examine quelques heures après. Pourquoi ces urines provenant d'un même malade, examinées à des heures différentes de la journée donnent-elles des résultats si dissimilaires ? M. Gilbert attribue cette discordance à la présence plus ou moins grande de la bile dans l'urine. Il a remarqué que la production de la bile n'est pas la même aux différentes heures de la journée. Elle est soumise aux variations du régime et de la digestion. Elle est très grande au moment de la digestion, minime au contraire en dehors des périodes de cet état physiologique. Les urines rendues au cours de la digestion sont de ce fait très riches en principes biliaires et donnent par suite une réaction positive très marquée. Celles, au contraire, émises à d'autres heures de la journée et ne contenant pas beaucoup de bile, donnent un résultat négatif ou une

réaction faiblement positive. Pour ne pas commettre de grosses erreurs provenant de cette production inégale de bile, nous pratiquerons la réaction sur de l'urine fractionnée et prélevée à des heures différentes de la journée.

En tenant compte de tout ce qui vient d'être dit, en éliminant toutes les causes d'erreur, et en opérant sur de l'urine fraîche, claire et fractionnée, on peut arriver à obtenir avec la réaction de Hay des résultats très satisfaisants. Débarrassé de ces causes d'erreurs et pratiqué par des cliniciens compétents, ce procédé mérite, en raison même de sa simplicité, d'être recherché dans les urines de tous les ictériques,

Positive dans les urines de la plupart des malades atteints d'ictère cholurique, surtout d'ictère par rétention, les résultats que donne cette réaction dans les autres types d'ictère sont variables. Elle se montre positive chez certains de ces malades, mais, chez beaucoup d'autres elle fait souvent défaut. Malgré ses incertitudes, nous la rechercherons dans les urines de tous les ictériques. Si elle est positive et si l'urine ne renferme aucun de ces corps capables de provoquer la chute du soufre, nous pouvons avec certitude affirmer la présence de la bile dans le liquide examiné. Si, au contraire, elle se montre négative, nous n'avons aucunement le droit de conclure à son absence. Ce n'est que lorsque d'autres procédés viendront confirmer ce résultat que nous pouvons considérer son absence comme réelle.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — *Néoplasme de la tête du pancréas.*

M. X..., quarante-cinq ans, entre à l'hôpital pour jaunisse et douleurs siégeant au niveau de la région épigastrique.

Histoire de la maladie. — Le malade a été pris il y a trois mois, en octobre 1915, d'une douleur violente située dans la région épigastrique, douleur qu'il compare à une brûlure à une sorte d'écrasement. Cette douleur s'irradiait dans trois directions différentes: vers le foie, l'appendice cæcal et la colonne vertébrale. En même temps que cette douleur, plus exactement trois jours après son début un ictère s'est établi chez lui. Cette jaunisse, aux dires du malade, est allée en s'accroissant. Depuis qu'il est souffrant il a beaucoup maigri, en l'espace de ces trois mois il a perdu 14 kilos.

Examen. — Teinte ictérique généralisée, très intense et tirant sur le vert.

A la palpation de la région épigastrique on ne sent aucune tumeur, mais on réveille une douleur très intense.

Le foie et la vésicule biliaire sont augmentés de volume.

Fonctions digestives: le malade a conservé un très bon appétit. Il mangerait volontiers tout sauf le lard.

Il n'a ni vomissements, ni diarrhée, ni constipation. Ce

malade qui prétend avoir bon appétit ne digère ni la viande, ni la graisse.

L'épreuve du sachet de viande et l'épreuve de Rousselet nous montrent que ni la viande ni la graisse ne sont digérées par lui.

Urines : abondantes, présentant une teinte brune verdâtre.

Réaction de Hay positive.

Réaction de Pettenkoffer positive.

Réaction de Gmelin positive.

Appareil circulatoire : bradycardie ; 60 pulsations à la minute.

Système nerveux : réflexes un peu exagérés ; prurit.

Température oscillant entre 37 et 37°5.

OBSERVATION II. — *Ictère grave.*

M. D..., âgé de cinquante-neuf ans, entre à la salle Saint-Christophe pour maux de tête, de gorge, des reins et courbature générale intense.

Histoire de la maladie. — Le malade souffre depuis le commencement de novembre 1915 de points de côté intermittents. Trois jours avant son entrée à l'hôpital il a été pris d'une courbature intense, ne peut pas se lever. Depuis il a des frissons, de la température, des transpirations abondantes. Il n'a pas d'appétit et souffre d'une soif intense. Il ne se rappelle pas avoir eu d'ictère. Le jour de son entrée il présentait une teinte subictérique qui est allée en s'accroissant, il a eu aussi des vomissements noirâtres, couleur chocolat.

Antécédents héréditaires. — Père et mère morts à soixante et quatre-vingts ans ; quatre enfants bien portants.

Antécédents personnels. — Eczéma des deux bras en 1902 qui a duré plusieurs mois.

Examen. — Faible, courbaturé. Peut à peine répondre aux questions. Pas d'appétit, langue sale. Peau et conjonctives jaune foncé.

Foie : n'est pas hypertrophié. A la palpation il est dur, compact et douloureux.

Très constipé. A la suite d'un lavement il a rendu des matières liquides et brunes qui n'étaient pas décolorées.

Urines : 500 grammes, brunes.

Urobiline (alcool amylique et chlorure de zinc : fluorescence). Albumine. Pas de sucre.

Hay négative. Gmelin négative.

Cœur : normal. Pouls hypertendu 110.

Poumons : rien.

Température 30 degrés. Céphalées.

10 décembre. — Malade hébété ; haleine fétide ; diarrhées intenses ; urines brunes ; plus d'albumine. Pouls 128. Température 38 degrés.

20 décembre. — Plus éveillé. L'ictère a presque disparu. Urines claires et abondantes : 1.800 grammes. Pouls 100. Température 37°5.

OBSERVATION III. — *Cirrhose biliaire hypertrophique avec ictère chronique.*

M. X..., dix-sept ans et demi, entre le 22 octobre 1915 à l'hôpital pour ictère.

Antécédents héréditaires. — Père bien portant. Mère décédée.

Antécédents personnels. — N'a jamais été malade. Il était

seulement de constitution un peu faible. Epistaxis fréquents. Essoufflements faciles.

Début. — Il a commencé à jaunir en 1913. En l'espace d'un mois l'ictère atteignit son maximum. Les matières étaient décolorées. Le tout était accompagné d'un prurit intense, surtout la nuit. Aucun malaise général, pas d'anorexie, pas de constipation. L'état du malade reste stationnaire, la coloration jaune des téguments est très accusée avec quelques faibles variations. Les démangeaisons persistent avec sécheresse de la peau, mais sans éruptions concomitantes. La coloration des fèces est variable, mais jamais normale. Bon appétit, pas de souffrances.

Il y a trois mois et demi apparaît une ascite modérée pour laquelle le malade entre à l'hôpital. Une ponction évacuatrice donna 4 litres de liquide. Après trois mois de séjour il quitte l'hôpital et revient quinze jours après.

Examen. — Teinte ictérique prononcée.

Frappe surtout par son aspect puéril qui ne correspond pas à son âge. Les téguments sont dépourvus de poils et les organes génitaux ne sont pas développés.

L'abdomen est distendu et l'ombilic déplissé, sans signes d'ascite.

La palpation et la percussion non douloureuses permettent d'apprécier l'hypertrophie considérable du foie. Cet organe est dur, lisse, les bords en sont très accusés.

La rate est également hypertrophiée.

Appareil digestif : aucun trouble de ce côté. Les matières sont normales.

Appareil circulatoire : pouls 80. Pas de souffle, pas d'épistaxis.

Urines : assez abondantes, 1.500 grammes, de coloration orangée. Ni albumine, ni urobiline.

Réaction de Hay positive.

Réaction de Pettenkoffer positive.

Réaction de Gmelin positive.

OBSERVATION IV. — *Ictère chronique spléno-mégalyque.*

M^{lle} X..., quarante ans, entre à l'hôpital parce qu'elle est jaune.

Antécédents héréditaires. — Père ayant eu des coliques hépatiques. Grand'mère morte d'une affection du foie.

Antécédents personnels. — Epistaxis fréquents pendant la croissance.

A dix-sept ans ictère avec poussées fébriles.

A vingt-deux ans fièvre typhoïde. Depuis elle a eu des coliques hépatiques avec ictère. Elle a présenté à différentes reprises de l'urticaire, du purpura, des épistaxis et des métrorragies.

Etat actuel. — Femme amaigrie, teint subictérique avec taches pigmentaires sur la face et l'abdomen.

Rate : volumineuse, donnant un souffle à l'auscultation.

Foie : abaissé et débordant un peu les fausses côtes, le lobe droit est pendant et mobile.

Ni ascite, ni circulation collatérale. Souffle extracardiaque.

Urines : peu abondantes. Réaction de Hay négative. Gmelin positive.

OBSERVATION V. — *Ictère toxique.*

M^{me} S..., vingt-huit ans, entre à l'hôpital pour urticaire.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Gastro-entérite à treize ans.
Chancre en 1913.

Histoire de la maladie. — Le 6 novembre 1915, vomissements, urticaire après ingestion de moules. En même temps poussée d'ictère.

Examen. — Teinte subictérique des conjonctives très accusée au niveau de l'abdomen.

Région épigastrique douloureuse.

Urines : foncées, peu abondantes.

Réaction de Hay négative.

Réaction de Pettenkoffer positive.

OBSERVATION VI. — *Ictère toxique survenant après une injection de Salvarsan.*

M. X..., âgé de trente ans, comptable, entre à l'hôpital pour ulcération de l'amygdale.

Antécédents personnels. — Deux blennorrhagies à vingt-cinq ans.

Chancre du filet en 1904, a été soigné par des pilules.

Histoire de la maladie. — Le malade qui est entré à l'hôpital pour cette ulcération de l'amygdale, a été soumis à un traitement mixte: benzoate et Salvarsan.

Après une piqûre de Salvarsan qui a été faite le 20 octobre 1915, le malade présenta de l'ictère huit jours après.

Examen. — Tous les téguments présentent une teinte jaune accusée. Les conjonctives sont subictériques.

Rate : normale.

Foie : n'est pas gros.

Matières fécales : normales, présentant quelquefois une très légère décoloration.

Urines : assez abondantes, pas très foncées.

Hay : négative.

Pettenkoffer : positive.

OBSERVATION VII. — *Ictère simple.*

M. X..., douze ans, vient consulter pour coloration jaune de la peau. Rien dans ses antécédents.

Histoire de la maladie. — Deux outrois jours avant l'apparition de l'ictère, le jeune homme a eu un léger embarras gastrique. Il a eu quelques vomissements, de la céphalée et de la courbature générale.

Examen. — Présente une teinte subictérique, surtout accusée au niveau de l'abdomen. Le foie n'est pas gros. Il est sensible à la palpation. Rien de particulier ailleurs.

Les matières fécales sont jaunâtres.

L'urine foncée contient des pigments et des sels biliaires.

Hay, positive. Pettenkoffer aussi.

OBSERVATION VIII. — *Colique hépatique.*

M. X..., âgé de quarante-cinq ans, entre à l'hôpital pour une crise de colique hépatique.

Antécédents héréditaires. — Père lithiasique.

Antécédents personnels. — Fièvre typhoïde il y a six ans. A la suite de cette fièvre, la malade a présenté des crises douloureuses situées au niveau de l'estomac. Ces crises intermittentes étaient parfois très douloureuses. A la suite de l'une d'elles, on l'opéra de l'appendicite, croyant à une crise appendiculaire. L'appendice enlevé, les douleurs n'ont pas cessé.

Histoire de la maladie. — Il y a trois mois, en novembre 1915, M^{me} X..., a été prise d'une douleur violente siégeant au niveau du creux épigastrique. Cette douleur était si forte que

la malade cessa de travailler et vint consulter à l'hôpital où une piqûre de morphine lui fut faite. Cette piqûre soulagea la malade pendant quelque temps, mais ne la guérit pas. Elle continua à souffrir de temps en temps et après un mois de séjour à l'hôpital, elle présenta un ictère généralisé assez intense.

Examen. — Malade fatiguée, vomit de temps en temps, pas très déprimée. Elle présente une teinte ictérique très marquée, surtout au niveau de l'abdomen.

Foie : augmenté de volume et douloureux.

Vésicule biliaire : perceptible. Douloureuse à la palpation.

Température : presque normale, oscillant entre 37 et 37°5.

Matières fécales : décolorées.

Urines : rares, foncées et mousseuses.

Réaction de Hay positive

Réaction de Gmelin positive

Réaction de Pettenkofer positive

L'ictère a persisté jusqu'au commencement de janvier, date à laquelle on passa la malade dans un service de chirurgie. Lorsque nous l'avons vu pour la dernière fois, elle n'avait plus de jaunisse, mais elle gardait ses douleurs qui étaient parfois très fortes.

OBSERVATION IX. — *Ictère catarrhal.*

M^{me} X. . . , quarante-cinq ans, entre à l'hôpital le 12 novembre 1915 pour teinte jaune de la peau.

Histoire de la maladie. — Elle se plaint depuis quelques jours de malaise général. Elle est fatiguée. Elle n'a pas d'appétit, elle est constipée et vomit de temps en temps. Cet

état qui a duré près d'une semaine fut suivi d'une coloration jaune de la peau.

Examen. — La malade présente une teinte ictérique assez marquée. Les conjonctives sont jaunes aussi.

Appareil digestif : inappétence marquée, quelques vomissements.

Foie : augmenté de volume, douloureux à la pression.

Rate : normale.

Matières fécales normales au début. Décolorées pendant son séjour à l'hôpital.

Urines : abondantes, mousseuses, coloration jaune acajou renfermant pigments biliaires et sels biliaires.

Réaction de Hay positive.

Réaction de Pettenkoffer positive.

Réaction de Gmelin positive.

Système nerveux : rien d'anormal. Prurit nocturne.

Appareil respiratoire : quelques râles de bronchite.

CONCLUSIONS

De cette étude expérimentale et clinique il résulte que :

I. — La réaction de Hay ou procédé du soufre est un moyen extrêmement simple pour reconnaître la présence de la bile dans l'urine. Cette réaction est très sensible et sous ce rapport elle peut être comparée aux meilleurs procédés pour rechercher les sels biliaires. Basée sur l'étalement de la fleur du soufre et non sur sa précipitation, elle se montrerait d'une sensibilité plus grande encore et pourrait dans certains cas déceler des minimas choluries que le procédé de Pettenkoffer ne suffirait à mettre en évidence.

Elle n'est pourtant pas pathognomonique. Certains corps ajoutés à l'urine ou ingérés par les malades sont capables de précipiter la fleur du soufre et par suite de provoquer la réaction pour leur propre compte.

II. — Les recherches cliniques ne concordent malheureusement pas tout à fait avec les expériences de laboratoire. La réaction de Hay qui réussit très bien lorsqu'on s'adresse à la bile même ou à des sels biliaires purs ne peut être considérée comme

une réaction de confiance en clinique. Les résultats qu'elle fournit sont inconstants et souvent très difficiles à interpréter. Elle se montre presque toujours positive dans les urines des malades atteints d'ictère par rétention. Dans les autres types d'ictère, les résultats qu'elle donne sont variables avec les sujets, variables aussi sur le même sujet aux différentes heures de la journée. C'est pourquoi il importe suivant la remarque de M. le professeur Gilbert, d'opérer sur de l'urine fractionnée d'abord, parce que l'urine doit être examinée fraîche, ensuite parce que la substance qui provoque la chute du soufre peut être plus abondante à certains moments de la journée. Malgré son inconstance et ses incertitudes, la réaction de Hay débarrassée de ses causes d'erreur peut rendre de très grands services et mérite, en raison même de sa simplicité, d'être recherchée avant toute autre réaction dans les urines de tous les ictériques.

Vu : le Président de la thèse,

ROGER

Vu le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- Billard et Dieulafé.* — Société de Biologie, janvier 1905.
Billard et Perron. — Société de Biologie, 1904.
Chauffard et Gouraud. — Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1901.
Cluzet et Frenkel. — Société de Biologie, 1901-1902.
— Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1901.
Gennet. — Thèse de Paris, 1902.
Gérard. — Traité des urines.
Gilbert et Lereboullet. — Société de Biologie, 15 et 29 avril 1899.
— Société de Biologie, 9 mars 1901.
Hay. — Physiologie humaine de Laudois.
Hayem. — Société de Biologie, 29 avril 1899.
Laffargue. — Thèse de Bordeaux, 1902.
Langlois et Varigny. — Traité de Physiologie.
Letienne. — Analyse des urines.
Lyon-Caen. — Journal de Physiologie et de Pathologie générale, juillet 1910.
Meillère. — Société de Biologie, octobre 1911 et 1913.
Picot. — Gazette hebdomadaire des Sciences médicales. Bordeaux, 1912.
Yvon. — Traité d'analyse des urines.